TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr ÉTIENNE CHABROL

PARIS
J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
—
1923



TITRES SCIENTIFIQUES

INTERNE DES HÔPITAUX
(Lauréat de l'Assistance Publique, 1906).

LAURÉAT DE L'INTERNAT
(Médaille d'argent, 1910).

LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
(Prix de l'Académie, 1913. Prix Godard, 1922).

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
(Prix Béhier, 1908).
(Médaille d'argent. Prix de Thèse, 1910).

ANCIEN CHEF DE CLINIQUE ET DE LABORATOIRE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE PARIS
(1921).

ENSEIGNEMENT

Conférences a la Clinique Médicale de l'hôpital Beaujon
(Professeur Debove, 1908).

Conférences et travaux pratiques d'anatomie pathologique et de bactériologie a la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu
(Professeur Gilbert, 1911 à 1913).

Leçons du mercredi a la Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu
(1912-1922).

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. **Les Scléroses du Pancréas.** *Gaz. des Hôp.*, 20 et 27 avril 1907.
2. **Les variétés « en largeur » du syndrome de Brown-Séquard** (avec M. Klippel). *L'Encéphale*, juillet 1907.
3. **Pancréatite chronique avec ictère** (avec MM. Klippel et Souligoux). *Bull. Soc. de Chir.*, 16 octobre 1907.
4. **Infarctus hémorragique de l'anse sigmoïde par athérome et thrombo-phlébite** (avec M. Parmentier). *Arch. des mal. de l'app. digestif*, février 1908.
5. **Les tumeurs du bulbe.** *L'Encéphale*, juin 1908.
6. **Les causes de la mort dans la fièvre typhoïde.** *Mémoire dc la Faculté de Méd.*, Prix Béhier, 1908.
7. **Néphrite traumatique avec œdème unilatéral et lésions secondaires du rein opposé** (avec M. Klippel). *Presse médicale*, 14 avril 1909.
8. **La dothiénentérie expérimentale** (avec M. Milhit). *Presse médicale*, 12 juin 1909.
9. **Sarcome du IVe ventricule.** *C. R. Soc. de neurologie*, 1er juillet 1909.
10. **Scléroses expérimentales du pancréas à la suite de ligatures vasculaires du système porte** (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. Biolog.*, 10 juillet 1909.
11. **Hémorragies pancréatiques et stéato-nécrose expérimentale** (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. Biologie*, 24 juillet 1909.

12. **Anémie grave et métastases cancéreuses dans la moelle des os** (avec M. Parmentier). *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 30 juillet 1909.
13. **La conception actuelle de la myocardite typhique** (avec M. Baufle). *Progrès médical*, 30 octobre 1909.
14. **Histogenèse et pathogénie des pancréatites au cours de l'hypertension porte expérimentale** (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. de Biolog.*, 13 novembre 1909.
15. **Sur un cas de diplégie faciale au cours d'une polynévrite** (avec M. Baudouin). *C. R. Soc. de neurologie*, 6 janvier 1910.
16. **Les cancers multiples du tube digestif** (avec M. Parmentier). *Arch. des maladies de l'app. digestif*, janvier 1910.
17. **Le nanisme mitral myxœdémateux** (avec M. Klippel). *Revue de médecine*, 10 mars 1910.
18. **Etude comparée du foie et du pancréas dans douze cas de diabète** (avec M. Parmentier). *Bull. Soc. méd. des hôpitaux*, 13 mai 1910.

19-20-21. **Contribution à l'étude des modifications du sang dans l'intoxication par la toluylène-diamine** (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. Biolog.*, 14 mai, 4 juin, 11 juin 1910.

22. **L'intoxication par la toluylène-diamine. Histologie et physiologie pathologique** (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. Biolog.*, 2 juillet 1910.

22 *bis*. **Les modifications du sang dans l'intoxication chloroformique expérimentale** (avec M. A. Gilbert). *Congrès de médecine*, octobre 1910.

23. **L'infarctus hémorragique du mésentère et de l'intestin dans la fièvre typhoïde.** *Arch. des mal. de l'app. digestif*, septembre 1910.
24. **Sur la tuberculose expérimentale du pancréas** (avec M. Klippel). *C. R. Soc. de biologie*, 5 novembre 1910.
25. **Les pancréatites au cours de l'hypertension porte** (avec M. Gilbert). *Arch. de méd. expériment.*, novembre 1910.
26. **Les pancréatites dans les cirrhoses veineuses du foie (histogenèse et pathogénie)** (avec M. Gilbert). *Arch. de méd. expér.*, novembre 1910.

27. **Hépatite syphilitique parenchymateuse nodulaire** (avec MM. Carnot et Brin). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 23 décembre 1910.
28. **La déviation du complément dans la pancréatite aiguë expérimentale** (avec MM. Gilbert et Brin). *C. R. Soc. Biolog.*, 24 décembre 1910.
29. **Les pancréatites dans les affections du foie.** Thèse inaugurale de Doctorat en Médecine, décembre 1910.
30. **Les Sarcomes du bulbe (observations anatomo-cliniques)** (avec M. O. Claude). *Arch. génér. de médecine*, janvier 1911.
31. **L'hémolyse splénique dans l'intoxication par la toluylènediamine** (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. de Biologie*, 18 mars 1911.
32. **Les complications pancréatiques de l'ulcère du duodénum** (avec M. Klippel). *Paris médical*, avril 1911, page 444.
33. **La « forme anémique du cancer de l'estomac »** (avec M. Parmentier). *Paris médical*, 22 avril 1911.
34. **Sur un cas d'ictère acholurique avec hémoglobinurie** (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. de Biologie*, 20 mai 1911.
35. **Sur la pathogénie des ictères par hyperhémolyse** (avec M. Gilbert). *C. R. Soc. de Biologie*, 22 juillet 1911.
36. **Recherches expérimentales sur la tuberculose du pancréas** (avec M. Klippel). *Revue de la tuberculose*, août 1911.
37. **L'origine splénique des ictères par hyperhémolyse** (avec M. Gilbert). *Congrès de Méd. de Lyon*, 24 octobre 1911.
38. **Sur l'origine hépatique de la bilirubine établie par les injections expérimentales d'hémoglobine** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Congrès de Méd. de Lyon*, 28 octobre 1911.
39. **La tuberculose du pancréas.** *Revue de la tuberculose*, octobre 1911.
40. **La pancréatite tuberculeuse à forme ictérique** (avec M. Villaret). *Paris médical*, 18 novembre 1911.
41. **Sur le pouvoir auto-hémolysant de l'extrait splénique** (avec MM. Gilbert et Bénard). *C. R. Soc. de Biologie*, 19 décembre 1911.

42. **Formes anatomiques des hépato-pancréatites tuberculeuses** (avec M. Klippel). *Revue de la Tuberculose*, décembre 1911.

43. **Le rôle de la rate dans les ictères acholuriques simples** (avec MM. Gilbert et Lereboullet). *Journal médical français*, 15 décembre 1911.

44. **Sur le mécanisme de l'auto-hémolyse splénique dans l'intoxication par la toluylène-diamine** (avec MM. Gilbert et Bénard). *C. R. Soc. Biologie*, 23 décembre 1911.

45. **Recherches sur la biligénie consécutive aux injections expérimentales d'hémoglobine** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Presse médicale*, 7 février 1912.

46-47-48. **Recherches sur les hémolysines spléniques** (avec MM. Gilbert et Bénard). *C. R. Soc. de Biologie*, 10 février, 23 mars, 11 mai 1912.

49. **Les maladies des reins en 1912** (avec M. Lereboullet). *Paris médical*, 4 mai 1912.

50. **Quelques données récentes sur l'hémolyse splénique** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Paris médical*, 6 juillet 1912.

51. **Sur la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique « Syndrome spléno-hépato-rénal »** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Presse médicale*, 30 novembre 1912.

52. **« L'extrait splénique a-t-il un pouvoir hémolysant ? »** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Bull. Soc. de Biologie*, 15 décembre 1912.

53. **Influence du chauffage sur les propriétés hémolysantes du suc de rate** (avec MM. Gilbert et Bénard). *Bull. Soc. de Biologie*, 4 janvier 1913.

54. **Les crises parotidiennes des saturnins** (avec M. Klippel). *Paris médical*, janvier 1913.

55. **Sur les techniques récentes d'examen des crachats** (avec M. Bénard). *Paris médical*, 1er février 1913.

56. **L'infarctus du pancréas par pyléphlébite.** *Arch. malad. app. digestif*, octobre 1913.

57. **Un cas de leucémie à cellules embryonnaires** (avec M. Lereboullet). *Bull. Soc. méd. des hôp.*, 20 novembre 1913.

58. Article dans le **Traité du sang**, tome I, de MM. Gilbert et Weinberg. — **Le sang ; ses propriétés physiques.**
59. **Dissociation des substances hémolysantes et anti-hémolysantes par la méthode des hématies sensibilisées et lavées** (avec MM. Gilbert et H. Bénard). *Bull. Soc. de Biologie*, 6 décembre 1913.
60. **La splénectomie dans l'ictère chronique splénomégalique** (avec MM. Gilbert et H. Bénard). *Presse médicale*, 10 janvier 1914.
61. **L'hémoglobinhémie** (avec M. Henri Bénard). *Gaz. des hôp.*, 10 janvier 1914.
62. **Sur la fréquence de la localisation dans le troisième espace intercostal gauche du souffle systolique du rétrécissement pulmonaire** (avec M. Gilbert et Mlle Guinsbourg), *Bull. Soc. de Biologie*, 4 juillet 1914.
63. **Les données récentes sur la splénectomie dans l'ictère chronique splénomégalique et le syndrome de Banti** (avec M. Henri Bénard), *Paris médical*, 30 août 1918.
64. **L'azotémie grippale** (avec MM. Gilbert et J. Dumont). *Paris médical*, 13 novembre 1918.
65. **Le rein des hémoglobinuriques** (avec M. Henri Bénard), Thèse d'Andraud, mai 1913 et *Gaz. des hôp.*, décembre 1918.
66. **L'examen du sérum sanguin dans l'ictère picriqué.** *Bull.Soc. méd. légale de France*, février 1919, page 109.
67. **Un second cas d'ictère chronique splénomégalique traité avec succès par l'ablation de la rate** (avec MM. A. Gilbert et Henri Bénard). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 28 juillet 1919.
68. **L'Ictère des arséno-benzols** (avec M. A. Khoury). *Paris médical*, 13 décembre 1919.
69. **Une épidémie familiale d'ictère catarrhal** (avec M. J. Dumont). *Paris médical*, 14 janvier 1920.
70. **L'Azotémie dans les ictères par hyperhémolyse** (avec MM. Gilbert et Henri Bénard). *Paris médical*, 8 mai 1920.
71. **Les foyers d'auscultation du rétrécissement pulmonaire** (avec M. Gilbert). *Paris médical*, 3 juillet 1920.

72. **Un cas de dilatation primitive de l'œsophage. Rôle du cardiospasme. Le syndrome médiastinal secondaire** (avec M. J. DUMONT). *Paris médical*, 6 novembre 1920.
73. **La cholémie saline dans les ictères** (avec MM. GILBERT et H. BÉNARD). *C. R. Soc. de Biologie*, 19 décembre 1920.
74. **Les classifications actuelles des ictères** (avec M. H. BÉNARD). *Gaz. des hôpitaux*, 25 décembre 1920.
75. **La biligénie pigmentaire normale et pathologique** (avec M. GILBERT). *in* **Traité du Sang**, de MM. GILBERT et WEINBERG, tome II, 1921.
76. **Recherches stalagmométriques sur la cholurie saline** (avec MM. GILBERT et BÉNARD). *C. R. Soc. de Biologie*, 15 janvier 1921.
77. **Le Problème de la cholémie pigmentaire** (avec M. H. BÉNARD). *Gaz. des hôpitaux*, 19 février 1921.
78. **Une cause exceptionnelle des syndromes rétro-parotidiens ; le phlegmon périamygdalien** (avec MM. DUFOURMENTEL et MICHEL). *Paris médical*, 12 mars 1921.
79. **Cholémie saline et cholestérinémie** (avec M. Henri BÉNARD). *Gaz. des hôpitaux*, 9 avril 1921.
80. **Recherches sur les sels biliaires en pathologie hépatique** (avec M. Henri BÉNARD). *La Médecine*, juillet 1921.
81. **Les Ictères** (avec M. Henri BÉNARD). *Actualités médicales.* J.-B. Baillière et fils, 1921, 1 vol. in-16.
82. **Articles sur les maladies du foie et de la nutrition,** in *Année médicale pratique* de 1922 (Maloine).
83. **Revue annuelle sur les maladies du foie, du pancréas et de la rate.** *Paris médical*, 20 mai 1922.
84. **L'Ictère est-il un signe d'insuffisance du foie ?** (avec M. Henri BÉNARD). *La Médecine*, juillet 1922.
85. **Le tubage duodénal dans les ictères et les cirrhoses du foie** (avec MM. H. BÉNARD et M. GAMBILLARD). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 15 décembre 1922.
86. **La valeur séméiologique des ictères dissociés** (avec M. H. BÉNARD). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 19 janvier 1923.
87. **A propos des hémorragies fissuraires de l'athérome aortique.**

Hématémèse et mélœna ayant simulé l'ulcus gastro-duodénal pendant dix-huit mois (avec M. Jean Blum). *Bull. Soc. méd. hôp.*, 2 février 1923.

88. **Maladies des glandes salivaires et du pancréas** (avec M. Parmentier). Articles du *Nouveau traité de médecine*, de Roger, Teissier, Widal, Masson et Cie, 1923.
89. **Un cas d'apoplexie cérébrale à la suite d'une anesthésie par le protoxyde d'azote.** *Bull. Soc. de thérapeutique*, mars 1923.
90. **Articles sur les maladies du foie et de la nutrition,** in *Année médicale pratique*, Maloine, 1923.
91. **L'Infection dans la lithiase biliaire.** *Journal médical français*, mai 1923.
92. **Revue annuelle sur les maladies du foie, du pancréas et de la rate.** *Paris médical*, 19 mai 1923.

INTRODUCTION

Notre exposé comprend deux parties :

Dans la première, figurent les recherches que nous avons poursuivies pendant quinze années sur la *Pathologie du foie, du pancréas et de la rate*. Un grand nombre d'entre elles sont l'œuvre d'une collaboration étroite avec notre ami Henri Bénard, sous l'affectueuse direction de notre Maître, le Professeur Gilbert.

Dans la seconde, nous classons à titre provisoire des publications éparses, intéressant pour la plupart *les maladies du tube digestif*.

PREMIÈRE PARTIE

PATHOLOGIE DU PANCRÉAS, DE LA RATE ET DU FOIE

LES PANCRÉATITES

Nos recherches sur les pancréatites sont résumées dans notre thèse de doctorat (1910) et dans le volume que nous avons tout dernièrement consacré à la *Pathologie du pancréas* (*Nouveau traité de médecine*, de MM. Roger, Teissier, Widal, tome XV, Masson et Cie, 1923).

Elles sont basées sur plus de deux cents observations cliniques ou expérimentales, qui nous ont permis d'aborder plusieurs questions à l'ordre du jour. Voici d'ailleurs leur plan d'ensemble, tel qu'il figure *dans notre exposé de* 1913 :

LA FONCTION ÉRYTHROLYTIQUE DE LA RATE

LES SPLÉNECTOMIES

La fonction érythrolytique de la rate ne se résume point en une simple intervention cellulaire, que pendant longtemps on a schématisée sous la forme d'un macrophage englobant dans son protoplasme des globules rouges vieillis ou altérés.

L'intervention du parenchyme splénique est à la vérité plus complexe.

Le pouvoir hémolysant de l'extrait splénique.

Comme nous l'avons montré avec M. Gilbert, les *globules rouges peuvent être détruits dans le parenchyme splénique sans que l'on puisse saisir l'action phagocytaire des globules blancs sous une figure histologique.* Au début de l'intoxication par la toluylène-diamine, les cordons de la rate renferment des granulations hémoglobiniques bien avant que la fragilité globulaire apparaisse dans le sang circulant, bien avant que les macrophages entrent en scène pour déblayer les débris globulaires (nº 22). Cependant, lorsqu'on place *in vitro*, au contact de la pulpe splénique, les propres

globules rouges de l'animal soumis à l'expérience, on peut fournir la démonstration biologique d'une destruction extra-cellulaire des hématies, en constatant que l'auto hémolyse splénique s'effectue d'une façon plus intense que dans les conditions normales (mars 1911) (n° 31). Cette notion fut immédiatement confirmée par M. Nolf qui, un peu plus tard, au Congrès de Lyon d'octobre 1911, devait exposer longuement ses intéressantes recherches sur les propriétés hémolysantes de l'extrait de rate du chien à l'état physiologique. Nous ne rappellerons pas ici les nombreux détails de technique que nécessitent ces expériences particulièrement délicates ; nous les avons précisés à maintes reprises avec M. Henri Bénard, à une époque où différents auteurs n'avaient pu obtenir les mêmes résultats (nos 41, 44, 46, 47, 48, 52, 53, 59).

La discussion est close aujourd'hui : tout le monde est d'accord sur une question de fait, c'est que l'extrait splénique du chien hémolyse les globules rouges du même animal et que cette action hémolysante n'est pas subordonnée à une septicité secondaire du milieu.

Bien entendu, nous ne saurions prétendre que les substances hémolysantes ne peuvent pas être élaborées en d'autres territoires que le parenchyme splénique ; parler de l'hémolyse de la rate, ce n'est pas exclure du cadre de l'hématolyse les ganglions, la moelle osseuse, les cellules de Kuppfer du foie, les éléments endothéliaux de la plèvre et du péritoine, les macrophages du tissu conjonctif. Des suppléances peuvent toujours s'établir entre les différentes portions d'un même système hématopoïétique et nous avons longuement insisté sur ce point en étudiant l'intoxication de la toluylène-diamine après splénectomie :

« L'hémolyse générale, écrivions-nous en juillet 1910, à propos de la fragilité globulaire, découle de l'addition des différents effets hémolytiques ; elle n'est que le témoin des hémolyses locales » (n° 22) (1).

L'origine splénique de la fragilité globulaire

Après avoir montré que le parenchyme de la rate renfermait des substances hémolysantes, nous nous sommes demandé dans la suite si ces substances ne pouvaient pas sensibiliser les hématies sans mettre nécessairement en liberté leur matière colorante, et nous avons prouvé qu'effectivement il était possible de réaliser expérimentalement une fragilité globulaire d'origine splénique. Nous en avons conclu que *la rate non seulement achevait la destruction des globules rouges fragilisés, mais encore était susceptible de présider à leur fragilisation* (2).

Cette notion n'est pas sans intérêt lorsqu'on envisage la genèse de ces ictères familiaux que M. Gilbert a dénommés les *ictères acholuriques simples* et qui, dans un même milieu, se présentent à différents degrés, depuis la cholémie simple familiale jusqu'à l'ictère chronique splénomégalique. Grâce à la notion de l'origine splénique de la fragilité globulaire, on comprend aujourd'hui le lien qui relie tous ces faits : à leur origine, figurent l'hémolyse et l'intervention de la rate, mais cette dernière ne se manifeste pas nécessairement dans le sang circulant par la fragilité globulaire.

(1) V. pour les détails *notre exposé de titres de* 1913, pages 49 à 55.
(2) Voir *notre exposé de titres de* 1913, pages 58 et 59.

Celle-ci n'est qu'un « témoin précieux mais infidèle de l'activité splénique » ; c'est seulement au degré extrême des ictères acholuriques qu'elle est décelable, donnant à la maladie cet aspect hématologique si particulier que M. Chauffard a bien mis en lumière sous le nom d'ictère hémolytique congénital (n°s 35, 37, 43, 50) (1).

Les relations étroites que présentent en clinique la maladie de Harley et les ictères acholuriques simples permettent également de discuter *l'origine splénique de certaines formes d'hémoglobinurie paroxystique* (n°s 34, 51, 59, 61, 65).

L'intervention de la rate tiendrait ainsi sous sa dépendance les deux effets d'une même action hémolysante, la fragilité globulaire et les hémolysines ; en produisant une destruction abondante et rapide des globules rouges, elle ferait appel à l'émonctoire rénal pour suppléer au fonctionnement de l'émonctoire hépatique (voir exposé de titres de 1913, page 60).

Il n'est point jusqu'à la « maladie de Vaquez », *la polyglobulie de la myélomatose*, qui ne laisse entrevoir des exemples de fragilité globulaire d'origine splénique ; on sait que dans cette affection la rate hypertrophiée agit dans une certaine mesure comme un élément compensateur, en détruisant les globules rouges élaborés en excès par la moelle des os ; chez un malade que nous avons observé avec MM. Gilbert et Bénard, le tableau de la myélomatose s'associait à celui d'un ictère chronique splénomégalique (subictère, fragilité des hématies : $H_1 = 58$; $H_2 = 52$; $H_3 = 46$).

---

(1) Voir *notre exposé de titres de* 1913, pages 57 et 58.

Les splénectomies dans l'ictère chronique splénomégalique et le syndrome de Banti.

(nos 60, 63, 67, 83).

Ces recherches pathogéniques, basées sur l'observation des faits cliniques et expérimentaux, ont trouvé dans ces dernières années leur vérification et leurs conclusions thérapeutiques. *Les splénectomies dans l'ictère chronique splénomégalique se comptent actuellement par centaines.* Avec MM. Gilbert et Henri Bénard, nous avons fait opérer les trois premiers malades qui ont bénéficié en France de cette intervention et nous avons pu reconnaître que l'ablation de la rate non seulement faisait disparaître l'anémie et l'ictère, mais encore contribuait à consolider la résistance des hématies.

Nous ne connaissions que sept ou huit de ces interventions, en décembre 1912, lorsque M. Hartmann opéra notre premier malade. Depuis lors, nous avons consacré à cette question deux mémoires d'ensemble, qui ont réuni les cinquante et les cent premiers cas.

Deux indications opératoires doivent être, selon nous, mises en relief : c'est d'abord la marche progressive de la déglobulisation vers l'anémie pernicieuse ; c'est ensuite la fréquence des accidents que provoque dans le domaine des voies biliaires l'élimination des calculs et des débris pigmentaires d'origine hémolytique. Bien entendu, on ne saurait considérer comme justiciable de la splénectomie tout malade qui est atteint d'ictère chronique splénomégalique. Si encourageantes que soient les statistiques, il convient

d'être en garde contre l'engouement opératoire dans une affection dont le pronostic reste longtemps bénin, et, d'autre part, même dans les formes graves, la splénectomie ne doit être tentée qu'après l'échec de la cure spécifique : « enlever une grosse rate, écrivions-nous en 1918, c'est combattre la maladie sur le terrain de la physiologie pathologique ; ce n'est point viser son étiologie ».

Envisagés dans leur ensemble, les résultats sont nettement favorables. Notre travail de 1914 ne signale que cinq cas malheureux sur cinquante interventions. En août 1918, l'analyse de cent observations nous donne également une mortalité opératoire d'environ 10 p. 100 ; ce chiffre tomberait même à 7 p. 100, si l'on éliminait de notre statistique quelques cas d'anémie pernicieuse avec grosse rate, dont les rapports avec l'ictère chronique splénomégalique sont peut-être discutables.

Dans ce dernier mémoire, nous établissons que *pour la maladie de Banti* les meilleures statistiques opératoires relatent une mortalité de 14 à 15 p. 100, chiffre d'autant plus élevé que certains cas heureux représentent des ictères chroniques splénomégaliques, opérés sous l'étiquette d'anémie splénique. Il est à prévoir que, dans les publications ultérieures, le nombre de splénectomies pour ictère chronique ira en grandissant avec des résultats de plus en plus favorables et cela au détriment du syndrome de Banti.

L'HÉMOLYSE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

LE CRITÉRIUM DE L'ÉPREUVE DE HAMBURGER

Les ictères d'origine hémolytique n'ont point nécessairement pour signature la fragilité globulaire el les hémolysines. Avec M. Gilbert, depuis 1910, nous avons longuement insisté sur cette notion dont l'importance est primordiale pour qui envisage la classification pathogénique des ictères.

A s'en tenir au critérium de l'épreuve de Hamburger, on aboutit nécessairement à ces deux conclusions : 1º la plupart des ictères n'ont rien à voir avec l'hémolyse, puisqu'ils s'accompagnent d'une résistance globulaire normale, sinon exagérée ; ils relèvent d'une hépatite ou d'une obstruction des voies biliaires ; 2º Les ictères hémolytiques, essentiellement définis par les hémolysines et la fragilité globulaire, sont exceptionnels ; ils ne sont guère représentés que par l'ictère chronique splénomégalique.

Nous pensons, au contraire, que le *domaine de l'hyperhémolyse est extrêmement vaste* et nous nous sommes attachés à le prouver par tout un ensemble de données cliniques ou expérimentales.

Données cliniques

Les ictères acholuriques héréditaires et familiaux. — Voici d'abord le groupe des ictères acholuriques simples : sans doute, leur forme extrême, l'*ictère chronique splénomégalique*, s'accompagne habituellement d'une hyporésistance des hématies aux solutions hypochlorurées, comme l'a bien montré M. Chauffard en 1907, mais, à vrai dire, cette fragilité particulière des globules rouges ne saurait apparaître comme « le fait primitif et la condition pathogénique essentielle » des ictères hémolytiques. Elle peut fort bien se trouver en défaut dans l'ictère hémolytique congénital, ainsi que nous l'avons établi avec M. Gilbert (n°s 35, 43, 60). Les exemples suivants en témoignent :

Dans une même famille, la mère et la fille sont toutes deux atteintes d'ictère chronique splénomégalique, mais alors que la mère offre de la fragilité globulaire, la fille n'en offre point, et même présente une légère augmentation de la résistance des hématies.

Chez un même sujet, l'ictère chronique splénomégalique peut évoluer sans fragilité globulaire habituelle, ou n'en présenter que par intermittences.

Enfin, le type extrême de l'hémolyse ictérigène ne s'accompagne point nécessairement de fragilité globulaire ; il peut se manifester sous les traits d'un ictère chronique splénomégalique avec anémie pernicieuse et guérir complètement par l'ablation de la rate, sans qu'à aucun moment on ait constaté une diminution de la résistance des hématies.

L'observation clinique a, d'autre part, depuis longtemps

montré qu'il existait des cas nombreux de transition entre l'ictère chronique splénomégalique et les *autres variétés d'ictères acholuriques simples* : dans un même milieu, la cholémie familiale, l'ictère chronique de forme pure peuvent coexister avec l'ictère chronique splénomégalique, sans que la résistance de ces différents états morbides soit en rien modifiée (Gilbert et Lereboullet, Cade et Chalier). La gradation peut même aller jusqu'à l'anémie pernicieuse ictérigène ainsi que nous en avons observé deux exemples (nº 60).

Les anémies pernicieuses avec ictère. — L'étude des anémies ictérigènes établit, elle aussi, que l'hyperhémolyse n'a point nécessairement pour signature les hémolysines et la fragilité globulaire : chez huit sur dix de nos malades, ces stigmates sanguins se sont trouvés en défaut ; c'est dire que le *groupe des anémies avec ictère déborde très largement le cadre des ictères hémolysiniques et des ictères hémolytiques acquis.* L'origine hémolytique du syndrome n'en est pas moins prouvée par le degré de la cholémie pigmentaire, l'abondance de la bilirubine duodénale, l'infiltration de pigment ocre qui apparaît à l'examen histologique du foie et de l'émonctoire rénal.

Les ictères toxiques et infectieux. — Nombre d'ictères infectieux ou toxiques relèvent eux aussi d'une polycholie pigmentaire que le tubage duodénal est venu tout dernièrement mettre en évidence, alors que le critérium de l'épreuve de Hamburger faisait défaut une fois de plus ; il serait aisé de reprendre cette démonstration pour le *paludisme*, la *spirochétose ictérigène*, la *syphilis*, l'intoxication

par le *chloroforme*, l'*ictère du nouveau-né*, *certains ictères graves*, tant il est vrai qu'un globule rouge peut être taré et éminemment destructible sans présenter nécessairement de la fragilité vis-à-vis des solutions hypotoniques.

Données expérimentales : la toluylène-diamine

C'est à la toluylène-diamine que nombre d'auteurs ont eu recours pour étayer la conception de « l'ictère hémolytique *par fragilité globulaire* ». Que nous apprend l'étude expérimentale de ce poison ?

Expériences in vivo. — Sur une quinzaine de chiens soumis à des injections intrapéritonéales de toluylène-diamine, nous avons recherché d'heure en heure quels étaient les rapports chronologiques de la fragilité globulaire et de la cholémie pigmentaire.

Nous avons reconnu d'une façon constante que la fragilité des hématies aux solutions hypochlorurées ne représentait pas le phénomène initial de l'intoxication diaminique ; cette qualité appartient à la cholémie. La diminution de la résistance des hématies n'apparaît que quelques heures plus tard ; elle n'a d'ailleurs qu'une durée éphémère ; bien vite, la résistance revient à son chiffre normal, voire même se trouve légèrement augmentée. Cependant, la cholémie se poursuit pendant quelques jours encore, puis s'atténue et disparaît progressivement (n°s 19, 20, 21).

Expériences in vitro.— L'épreuve de Hamburger n'est pas un critérium et la toluylène-diamine nous en fournit encore la preuve, lorsque nous éprouvons son action *in*

vitro sur les hématies (voir notre *exposé de 1913*, page 44).

Si l'on place des globules rouges normaux au contact d'une solution concentrée de toluylène-diamine, on constate au bout de plusieurs heures que ces globules conservent la même résistance que les hématies-témoins qui ont séjourné le même laps de temps dans une solution physiologique ; et cependant, lorsqu'on étudie ensuite comment ces globules se comportent vis-à-vis d'un extrait splénique, il est aisé de reconnaître qu'ils sont plus facilement détruits que les globules-témoins. Voilà une expérience que nous avons reproduite à différentes reprises et qui montre bien le sens que l'on doit accorder en clinique à l'épreuve des solutions hypochlorurées : *il n'existe pas une mais des fragilités globulaires* et l'étude comparée de la résistance des hématies vis-à-vis de la saponine, de l'eau chlorurée, des sérums normaux, démontre sans conteste que, loin d'être parallèles, ces différentes fragilités sont en pratique des fragilités dissociées.

Conclusions générales sur le mécanisme de l'hyperhémolyse

Rapprochées de notre étude d'ensemble sur la fonction érythrolytique de la rate, ces observations cliniques et expérimentales permettent de développer les conclusions suivantes :

1° Le groupe des ictères par hyperhémolyse est beaucoup plus vaste que ne le laisse supposer la recherche de la fragilité globulaire et des hémolysines ; un globule rouge peut être taré et destructible sans présenter nécessairement de l'hyporésistance vis-à-vis des solutions hypochlorurées ; la

fragilité globulaire n'est qu'un témoin précieux mais infidèle de l'hyperhémolyse ;

2° Et, d'autre part : on peut sensibiliser des globules rouge normaux en les mettant au contact d'un extrait splénique.

Ces notions ne sont pas sans intérêt pathogénique : en l'opposant la *sensibilisation indirecte* des globules rouges par la rate à la sensibilisation qu'effectuent *directement* dans la circulation les toxines parasitaires ou microbiennes, elles nous permettent de comprendre certaines des éventualités qui président à l'apparition des syndromes ictériques.

Reprenant l'exemple de l'expérience de Bordet et Gengou, on peut concevoir que les globules tarés sous l'action d'un toxique ou d'un germe infectieux subissent dans l'organisme le sort des globules rouges étrangers : ils sont détruits par les macrophages et les substances hémolysantes que renferment le plasma ou les différents parenchymes ; et l'on conçoit encore, dans cette comparaison, que des hémolysines élaborées en excès soient susceptibles de se révéler dans le sang circulant, plus puissantes qu'à l'état physiologique.

Mais il est une autre éventualité qui semble se rencontrer en clinique chez les malades atteints d'un ictère chronique familial : renversant la proposition, il est permis de penser qu'une suractivité morbide des organes de l'hémolyse constitue le fait primitif et que cette perturbation fonctionnelle commande secondairement à son tour la fragilisation des hématies. Nous avons exposé les arguments d'ordre thérapeutique que la splénectomie avait apportés en faveur de cette conception au cours de ces dernières années.

LA BILIGÉNIE PIGMENTAIRE

L'étude de l'hémolyse nous a conduits à envisager un deuxième problème, celui de la biligénie. On sait que, pour expliquer la genèse des pigments biliaires, deux théories opposent leurs arguments. Suivant la *conception hépatogène*, l'hémoglobine est recueillie et transformée par le foie, qui élabore la bilirubine comme une marque de son activité. Suivant la *conception hématogène*, au contraire, la mutation des matériaux hémoglobiniques s'effectue dans le plasma sanguin et le foie borne son rôle à celui d'un simple filtre, ayant pour fonction d'éliminer la bile de la circulation.

Avec M. Gilbert, nous avons longuement discuté les arguments de cette dernière conception (n° 75).

L'argument de la biligénie locale

Tout en reconnaissant que la bilirubine peut être élaborée *in situ*, par transformation locale de l'hémoglobine, dans les foyers sanglants des séreuses et des hématomes, nous pensons que l'observation de « *la biligénie locale* » ne prouve rien contre la théorie hépatogène. La biligénie locale ne tra-

duit somme toute qu'une fonction accessoire, contingente, qui peut appartenir à différents tissus, mais qui s'exerce toujours très lentement, tardivement. La réaction de Grimbert met plusieurs jours pour apparaître dans les épanchements hémorragiques de la plèvre et du péritoine, alors que sur l'animal une simple injection intraveineuse d'hémoglobine entraîne immédiatement une augmentation considérable des pigments biliaires éliminés par le foie.

Ne faut-il pas conclure que cette *différence de durée* dans la transformation de la substance colorante du sang doit être attribuée à la seule intervention de la glande hépatique ?

L'origine hépatique de la bilirubine établie par les injections expérimentales d'hémoglobine

(Nos 38 et 45).

Il nous a semblé que l'un des meilleurs moyens de choisir entre les deux théories était de *rechercher directement dans le sang circulant les pigments biliaires* qui, suivant la conception hématogène, doivent s'éliminer simplement par le filtre hépatique.

Sur quatorze chiens normaux ou splénectomisés, porteurs de fistules cholédociennes temporaires, associées à la ligature du canal cystique, nous avons étudié avec M. Bénard le rythme de la sécrétion biliaire que provoquent les injections intraveineuses d'hémoglobine. Au moment où l'hyperbiligénie atteignait son apogée, nous avons recueilli le sérum de nos animaux en sa totalité et nous avons recherché s'il ne renfermait point de bilirubine. Or, ni la

réaction de l'anneau bleu, ni le procédé de Grimbert, après concentration, ne nous ont permis d'en déceler la trace. Nous en avons conclu que, dans les circonstances expérimentales où nous étions placés, c'était non point dans le sang circulant mais au niveau du foie qu'avaient pris naissance les pigments biliaires.

La théorie hépatogène reste donc à la base du problème de la biligénie et les faits nouveaux que l'étude des ictères hémolytiques a accumulés, au cours de ces dernières années, ne nous semblent pas de nature à la déposséder de son ancienne et légitime faveur.

L'ictère est-il un signe d'insuffisance de foie ? (Nº 84).

Le problème de la biligénie pigmentaire soulève une importante question de séméiologie, car s'il était démontré que le foie n'intervient pas dans l'élaboration de la bilirubiné et qu'il borne son rôle à l'éliminer comme un simple émonctoire, la théorie hématogène pourrait conclure en parfaite logique : « L'*ictère est un symptôme d'insuffisance du foie.* »

En fait, nous venons de le voir, il n'est point prouvé que le foie borne son rôle à éliminer les pigments biliaires élaborés en dehors de lui ; tout porte à croire, au contraire, qu'il participe fort activement au processus de la biligénie.

D'autre part, il n'existe aucune proportionnalité entre le degré d'un ictère et l'intensité des accidents que les cliniciens désignent sous le nom d'insuffisance du foie. Pour s'en convaincre, il suffit de se reporter à la description de la cirrhose de Laënnec.

Il n'existe point davantage de rapports entre le degré d'une cholémie et la profondeur des lésions dont le parenchyme hépatique est le siège.

Pour tous ces motifs, il serait prématuré de conclure que l'ictère est un signe d'insuffisance hépatique. Disons plus simplement : l'*ictère est un signe de rétention biliaire*. Toutes les théories peuvent se rencontrer sur ce point.

RECHERCHES
SUR LE MÉCANISME DES ICTÈRES

Quelles sont les parts respectives de « l'hépatite » et de l'hyperhémolyse dans la genèse de la cholémie pigmentaire ?

Le rôle de « l'hépatite »

(N° 83).

La tendance actuelle est de tout attribuer à « l'hépatite ». Elle absorbe à elle seule les trois quarts des ictères : les ictères infectieux ou toxiques (syphilis, spirochétose, salvarsan, chloroforme, etc...), l'ictère des maladies infectieuses (pneumonie, paludisme), l'ictère catarrhal, l'ictère de la grossesse, l'ictère du nouveau-né. Cependant, on ne peut s'empêcher de souligner les remarques suivantes :

Données cliniques. — Ce sont les hépatites les moins dégénératives qui s'accompagnent des ictères les plus prononcés — l'exemple de la spirochétose est là pour en fournir la preuve — alors que la dégénérescence granulo-graisseuse du foie, si profonde dans la cirrhose alcoolique, si banale dans la tuberculose et la fièvre typhoïde, ne se

complique généralement pas de jaunisse appréciable pour le clinicien.

Données expérimentales. — L'étude comparative de trois poisons : la toluylène-diamine, le chloroforme, le phosphore nous a montré, en 1910, que le phosphore ne donnait de l'ictère que fort difficilement ; dans les six observations où nous avons étudié l'action de ce toxique, la résistance des hématies ne fut guère modifiée, la cholémie pigmentaire apparut très lentement et resta très légère et cependant ce fut le phosphore qui réalisa sur nos chiens les plus profondes dégénérescences du parenchyme du foie.

Le rôle de l'hyperhémolyse

Pas plus que l'hépatite, la destruction sanguine ne suffit à elle seule pour donner naissance à l'ictère.

Ici encore, l'expérimentation vient fournir de précieux enseignements.

Données expérimentales. — Nous avons vu, au chapitre de la biligénie, qu'*une injection intraveineuse d'hémoglobine isotonique* n'entraînait point nécessairement de cholémie pigmentaire, lorsque le cholédoque de l'animal était drainé par une fistule biliaire ; la glande hépatique peut élaborer ainsi une quantité considérable de bilirubine, sans qu'on en ait la marque dans la circulation (Gilbert, Chabrol et Bénard) (nos 38 et 45).

Pour l'intoxication chloroformique, nous avons fourni avec M. Gilbert une démonstration du même ordre (no 22 *bis*).

Lorsqu'on soumet un chien à des *inhalations de chloroforme* plus ou moins prolongées, on peut facilement obtenir de la fragilité globulaire ou de l'hémoglobinhémie, mais on n'observe pas nécessairement de cholémie durant les heures consécutives. C'est seulement dans les intoxications de très longue durée que le pigment biliaire se manifeste dans le sang, donnant ainsi le reflet de l'hyperbiligénie.

Les Ictères mixtes

Données expérimentales. — Ces deux expériences nous laissent entrevoir les deux conditions essentielles de la cholémie que la destruction globulaire réalise sur le chien : c'est *par insuffisance de drainage biliaire* ou par *lésion toxique des cellules du foie* que les pigments néoformés peuvent être résorbés dans la circulation. Stadelmann a longuement insisté sur le premier mécanisme en développant sa conception de l'ictère pléiochromique, mais l'obstruction des capillicules intrahépatiques est loin d'être seule en cause ; à côté du thrombus biliaire que constitue la pléiochromie, il faut faire la part des dégénérescences plus ou moins profondes que peut subir directement la cellule glandulaire. Ce sont elles surtout qui facilitent la résorption de la bilirubine. Nous les observons chez le chien à une phase tardive de la chloroformisation ; nous les retrouvons plus précoces sur l'animal qui a subi des injections de toluylène-diamine ; elles nous permettent de comprendre pourquoi dans cette dernière intoxication la cholémie apparaît comme le phénomène initial, bien avant la fragilité globulaire ou l'hémoglobinhémie (Gilbert et Chabrol) et toutes ces constatations sont bien en accord avec

l'expérience de Fiessinger et de Lyon-Caën qui, chez un chien soumis à des injections intraveineuses d'hémoglobine, ont fait apparaître l'ictère en lésant la cellule hépatique au moyen du phosphore.

Applications cliniques. — Lorsqu'on applique à la pathologie humaine cet ensemble de données expérimentales, on est conduit à reconnaître qu'un *très grand nombre d'ictères toxiques ou infectieux relèvent du double processus que nous venons d'exposer.* Avec les ictères du chloroforme, du salvarsan, de la syphilis, de la spirochétose, nous avons maints exemples de ces poisons complexes qui, agissant également sur le globule rouge et sur la cellule hépatique, constituent par la pléiochromie et la lésion toxique du foie la très grande classe des *ictères mixtes.*

En regard de ces observations où la note hépatique prédomine, au point de faire méconnaître l'élément globulaire, envisageons maintenant les ictères à proprement parler *hémolytiques*, pour lesquels on a contesté dans ces dernières années la participation du foie. Ici encore, la destruction sanguine ne suffit pas pour que l'ictère puisse apparaître. Reportons-nous un instant au très grand nombre des anémies tuberculeuses, rhumatismales ou cancéreuses, à l'anémie du paludéen, aux anémies pernicieuses, aux anémies spléniques de l'enfance. Avec quelle fréquence les observons-nous sous la forme ictérique ?

Pour que cette dernière soit réalisée, il faut de toute nécessité l'intervention du foie et nous avons longuement insisté sur ce point avec MM. Gilbert et Lereboullet, en étudiant la *pathogénie de la cholémie familiale et de l'ictère*

chronique. Quelle est la nature de ce facteur hépatique ? S'agit-il d'une insuffisance de drainage biliaire dont une angiocholite minime est peut-être responsable ? Ne faut-il pas incriminer plutôt une sensibilité particulière de la cellule du foie qui, sous l'afflux des matériaux pigmentaires, résorbe plus ou moins la bilirubine vers la circulation ? Les deux hypothèses sont plausibles, encore que l'on en trouve difficilement la signature histologique dans les rares autopsies d'ictère congénital où un examen minutieux du foie a été pratiqué. Si l'on parlait ici d'*hépatite*, ce serait en employant ce mot dans son sens fonctionnel, à l'exemple des partisans de la théorie hématogène qui en ont fait un si grand usage pour expliquer l'ictère par rétention.

Nous nous résumerons en disant : L'observation clinique et l'expérimentation s'accordent à démontrer que *dans tout ictère, à côté de l'hémolyse, il existe un élément hépatique, aussi bien à l'origine de la biligénie que dans le mécanisme de la cholémie pigmentaire.*

RECHERCHES SUR LES SELS BILIAIRES

EN PATHOLOGIE HÉPATIQUE

Quelle est la teneur en sels biliaires du sérum sanguin, des urines, du liquide duodénal, au cours des différents états pathologiques et, en particulier, au cours des ictères ? En nous posant cette question, nous avons abordé, avec MM. Gilbert et Bénard, un domaine presque inexploré de la séméiologie hépatique, puisque, faute de techniques, l'étude des sels biliaires n'a reposé jusqu'à ce jour que sur les seuls renseignements fournis par la réaction de Hay à la fleur de soufre.

Techniques

Nos méthodes de recherches ont naturellement varié suivant le milieu que nous examinions.

Le sérum sanguin. — Dans le sérum sanguin, les sels biliaires figurent en trop faibles quantités pour que l'on puisse les doser en mesurant les variations de la tension superficielle.

La *méthode chimique*, que nous avons adoptée et que nous

avons décrite à la Société de biologie, ne cherche pas à isoler complètement les sels biliaires : elle se contente simplement de les débarrasser d'un certain nombre de substances organiques et, en particulier, des albuminoïdes, qu'on précipite par un excès d'alcool. Les sels biliaires très solubles passent dans le filtrat, où on les met en évidence par la réaction de Pettenkofer, sous le contrôle du spectroscope (n° 73).

Cette technique nous permet de déceler des quantités de sels de l'ordre de 0 gr. 10 par litre.

Les urines. — Pour les urines, le procédé de M. Meillère donne également le chiffre de 0 gr. 10 de sels biliaires par litre. Il nous a paru intéressant d'en comparer les résultats aux renseignements fournis par les méthodes physiques indirectes comme *la stalagmométrie* : nous avons été fort surpris de constater que les tensions superficielles les plus basses, voisines de 700 (1000 étant la tension superficielle de l'eau distillée) correspondaient tout au plus à quelques décigrammes de sels biliaires ; parfois même, il est impossible de retrouver dans les urines ayant une tension de 700 les dix centigrammes de sels que le procédé de Meillère met si facilement en évidence. C'est bien là une preuve nouvelle que ces éléments ne sont point les seules substances susceptibles d'abaisser la tension superficielle des urines ; à leurs côtés, il convient de faire une très large place à d'autres substances dénivellentes (n° 79).

En pratique, nous jugeons plus prudent de ne conclure à la présence des sels biliaires que lorsque la tension superficielle des urines est particulièrement basse. Sous le contrôle de l'observation clinique, la stalagmométrie de quatre

cents urines normales ou pathologiques nous a permis de dire :

1° Pour les tensions inférieures à 850, il s'agit dans 90 p. 100 des cas de malades atteints d'une affection hépatique avérée ;

2° Pour les tensions comprises entre 850 et 900, le foie est cliniquement en cause dans 60 p. 100 des cas ;

3° Entre 900 et 1.000, on ne peut reconnaître la participation hépatique que dans 30 p. 100 des observations.

C'est *en nous basant sur cette statistique que nous avons choisi le chiffre de* 850 *comme tension superficielle de présomption en faveur des sels biliaires* (n° 76).

Le liquide duodénal. — L'étude des sels biliaires, qui est si malaisée lorsqu'on la pratique sur les urines et le sérum sanguin en raison de la faible proportion de ces substances dans les milieux organiques, apparaît au contraire relativement facile dans le liquide duodénal, où les sels figurent en des quantités appréciables, pouvant atteindre plusieurs grammes par litre.

La *réaction de Pettenkofer* est ici des plus nettes, même sur les liquides que l'on a dilués cent et deux cents fois leur volume, et nous avons pu, grâce à la méthode des dilutions successives, jeter les bases d'un dosage par réaction limite, que vient ensuite contrôler le spectroscope.

Mais, en fait, il n'est point nécessaire de recourir à la réaction de Pettenkofer. Les quantités de sels que renferme la bile sont d'un ordre suffisamment élevé pour que les *variations de la tension superficielle* permettent d'en effectuer facilement la mesure et, en pratique, on peut se con-

tenter de la technique suivante, qui se prête fort bien à des dosages comparatifs (nº 85) :

Le liquide duodénal est dilué de plusieurs fois son volume dans de l'eau distillée, en des proportions telles que les 5 c. c. du compte-gouttes de Duclaux donnent un chiffre de gouttes très voisin de cent vingt. Nous reportant à la courbe que nous avons publiée jadis (1), et que nous avons construite artificiellement, en partant d'une solution de glycocholate de soude dans de l'eau distillée, nous voyons que ce chiffre de cent vingt gouttes correspond sensiblement à 0 gr. 50 de glycocholate par litre. Il est dès lors facile, après avoir tenu compte du taux de la dilution, de traduire en glycocholate de soude la teneur en sels biliaires du liquide duodénal.

Bien entendu, il ne s'agit là que d'une méthode très approximative ; telle quelle cependant, elle nous paraît suffisante pour débrouiller les grandes lignes d'une question sur laquelle on ne possède à l'heure actuelle aucun document et qui pourra dans la suite faire l'objet de dosages plus rigoureux.

Résultats

Ces différentes techniques nous ont permis de développer les conclusions suivantes (nos 79, 80, 85, 86) :

Les Ictères par rétention. — Au cours des ictères par rétention, il n'existe point de parallélisme dans l'élimination des différents principes biliaires qui sont retenus en amont de l'obstacle : *une dissociation fort curieuse est la règle.* Nous avons pu constater sur une quinzaine

(1) Les ictères. *Actualités médicales.* J.-B. Baillière et fils, 1921.

d'ictériques que le *sérum sanguin* contenait dix fois moins d'acides biliaires que de pigments (dix centigrammes d'acides contre un gramme pour 1000 de bilirubine), alors que dans la bile normale c'est la proportion inverse que l'on peut observer.

D'autre part, si l'on cherche à évaluer le *taux de la cholurie saline*, on est conduit à reconnaître que les tensions urinaires les plus basses répondent tout au plus à quelques décigrammes de sels biliaires par litre ; or, la bile normale excrète par la voie du cholédoque une quantité moyenne de 10 à 12 grammes de sels par 24 heures.

Le fait a été confirmé depuis lors par M. Edmond Doumer dans sa thèse ; il nous permet de comprendre certaines observations moins fréquentes où l'élimination des sels biliaires se réduit en de telles proportions que la réaction de Hay devient complètement négative dans les urines (Gouget, Chabrol et Bénard).

Comment interpréter cette disparition progressive des sels biliaires ? Nous en trouvons une explication dans la physiologie : les sels biliaires ont une circulation entéro-hépatique (Schiff) ; excrétés par la voie du cholédoque, ils sont réabsorbés en grande partie le long de l'intestin, grâce à la veine porte, pour revenir au foie et être de nouveau éliminés suivant un cycle relativement fermé ; qu'un obstacle intervienne sur les voies normales d'excrétion et fasse dériver les sels biliaires vers une fistule cutanée, vers le sang ou vers les urines, très vite l'organisme se dépouillera de ses réserves.

La clinique nous en fournit d'ailleurs une autre preuve par le *drainage du cholédoque*, que les chirurgiens pratiquent au cours de l'ictère lithiasique. La bile qui s'écoule de la

fistule est particulièrement pauvre en sels, ainsi que nous avons pu le constater dans cinq examens chez un même opéré de M. Hartmann, aussi bien durant les premières heures qu'au trentième jour qui suivit l'opération chirurgicale.

Ce qui est vrai pour le cancer du pancréas et le calcul du cholédoque, l'est également pour l'ictère cholurique avec décoloration des matières que l'on désigne communément sous le nom d'ictère catarrhal. Ici encore, à l'apogée de la rétention, on peut observer des urines anormalement pigmentées avec réaction de Hay douteuse ou négative. Lorsque l'ictère semblera complètement dissocié au profit des pigments, dirons-nous que la rétention hépatique ne s'exerce pas vis-à-vis des sels et que ces derniers sont évacués dans l'intestin comme à l'état physiologique ?

Le tubage duodénal nous a précisément permis de répondre à cette question : ce n'est point la proportion des sels qui se trouve augmentée lorsqu'on examine les faibles quantités de bile qui parviennent encore dans l'intestin au cours de l'ictère catarrhal ; bien au contraire et, pour s'en convaincre, il suffit de se reporter au tableau d'analyses que nous avons publié avec M. Gambillard (n° 85) : la bile de l'ictère catarrhal est entièrement comparable à la bile de l'obstruction cholédocienne ; *comme cette dernière, elle est très pauvre en sels, comparativement à sa teneur en pigments.*

Chez les sujets non ictériques, la quantité de sels que peut renfermer le *sérum sanguin* nous a paru très inférieure à 0 gr. 10 p. 1000 ; elle n'est pas appréciable par la méthode que nous avons employée.

La cholurie saline serait très fréquente dans les cirrhoses

veineuses et les maladies infectieuses si l'on voulait la diagnostiquer toutes les fois qu'une urine présente un abaissement plus ou moins sensible de sa tension superficielle, mais nous avons vu avec quelles réserves il y avait lieu d'accueillir un diagnostic aussi facile. On ne doit jamais oublier que la stalagmométrie comme la fleur de soufre ne fait qu'enregistrer les fluctuations qu'impriment à la tension superficielle toute une série de substances dénivellentes : la réaction acide ou alcaline de l'urine, les chlorures, l'indosé urinaire interviennent aux côtés des sels biliaires, comme en témoignent les travaux successifs de Billard et Dieulafé, de Gouget et Lyon-Caen, ainsi que la thèse plus récente d'Edmond Doumer.

Lorsque la tension superficielle d'une urine sera inférieure au chiffre de 850, tension superficielle de présomption, il sera toujours prudent, avant de conclure à une rétention hépatique des sels biliaires, de contrôler les résultats par la réaction de Meillère et, d'autre part, il y aura lieu de vérifier par l'analyse du sérum sanguin s'il n'existe point parallèlement une cholémie pigmentaire, dont le bocal d'urines ne donne point toujours le reflet.

Valeur séméiologique des Ictères dissociés (N° 86).

Cette étude d'ensemble nous laisse entrevoir que la conception actuelle des ictères dissociés est sujette à révision. Ces ictères ne traduisent pas des rétentions dissociées dont la cellule du foie est le seul facteur responsable ; ils ne sauraient être retenus comme le meilleur argument que l'on

puisse invoquer en faveur de la théorie pathogénique de l'*hépatite* pour expliquer le mécanisme des ictères.

L'existence de l'*ictère dissocié au profit des sels biliaires* n'est point démontrée par les techniques actuelles.

Quant à l'*ictère dissocié au profit des pigments*, il tend à apparaître au fur et à mesure que toute rétention hépatique ou biliaire se prolonge. Cet ictère ne relève point d'une perméabilité élective de la cellule du foie vis-à-vis des sels biliaires ; les renseignements fournis par le tubage duodénal plaident contre cette hypothèse. La raison en est beaucoup plus simple : au cours des ictères par rétention, la biligénie pigmentaire se poursuit comme à l'état normal, alors que par défaut de matériaux d'apport la biligénie saline décroît dans des proportions très notables. *Les biligénies dissociées au profit des pigments font ainsi partie intégrante de tout syndrome ictérique.* Dans l'ictère d'origine hémolytique, on se trouve en présence d'une biligénie dissociée par surproduction pigmentaire ; dans l'ictère avec rétention hépatique ou cholédocienne, il ne tarde pas à se produire une biligénie dissociée par appauvrissement de l'organisme en sels biliaires.

LE TUBAGE DUODÉNAL

DANS LES ICTÈRES ET LES CIRRHOSES DU FOIE

Il n'est point sans intérêt de soumettre au contrôle du tubage duodénal les théories régnantes sur les ictères et les cirrhoses. Une centaine de prélèvements effectués avec MM. Henri Bénard et Gambillard nous ont permis de préciser les quelques points suivants (nº 85) :

Étude de la bilirubine duodénale

Etat physiologique. — A l'état physiologique, la teneur du contenu duodénal en bilirubine oscille entre 1 p. 1400 et 1 p. 7000 centimètres cubes (dosage colorimétrique ; douze observations).

Les Ictères par hyperhémolyse. — Les plus fortes polycholies pigmentaires que nous ayons notées nous ont été fournies par quatre sujets atteints d'ictère chronique splénomégalique et de cholémie familiale. L'ictère chronique splénomégalique vient en tête, avec le chiffre maximum de 1 gramme de bilirubine pour 250 centimètres cubes, chez une femme ayant une cholémie pigmentaire de

1 gramme pour 3.500 centimètres cubes. La cholémie familiale nous a également permis d'enregistrer le chiffre élevé de 1 gramme pour 750 centimètres cubes dans une observation où le drainage de la bile était particulièrement abondant ; nous signalons en passant cette polycholie, qui, malgré l'absence de la fragilité globulaire, — notre malade avait une résistance absolument normale — témoigne une fois de plus du rôle considérable que joue l'hémolyse dans la pathogénie des ictères acholuriques simples.

Les Ictères catarrhaux. — Contrairement à l'attente, la bilirubine figure en proportions élevées dans le duodénum des sujets atteints d'ictère catarrhal et cela chez des malades extrêmement jaunes, ayant une cholémie pigmentaire de 1 gramme p. 1.200, et présentant d'autre part des matières fécales complètement décolorées.

Ce fait, déjà signalé par MM. Carnot et Libert, n'est paradoxal qu'en apparence, car si l'on mesure le volume de la bile excrétée, on ne tarde pas à reconnaître qu'il est extrêmement faible. Il faut aspirer ce liquide en quelque sorte goutte à goutte, au moyen d'une seringue, alors qu'à l'état normal et au cours des ictères par polycholie le drainage s'effectue spontanément, en grande abondance, par simple siphon. Dans l'ictère catarrhal, *la bile est très riche en pigments si l'on se place au point de vue de sa concentration ; elle est pauvre en bilirubine lorsqu'on la mesure quantitativement.*

Les cirrhoses du foie. — Comme les ictères catarrhaux, les cirrhoses nous ont souvent surpris en nous donnant des liquides hypercolorés. Le fait était d'autant plus remar-

quable qu'il ne s'agissait point nécessairement de liquides raréfiés, mais d'une sécrétion aussi abondante que la sécrétion physiologique.

Nous avons renouvelé à maintes reprises cette constatation, aussi bien dans les cirrhoses hypertrophiques que dans les hépatites dégénératives les plus manifestes. A en juger par le seul exemple de la cirrhose de Laënnec, ce serait une grave erreur que de vouloir apprécier l'état fonctionnel de la cellule hépatique en se basant sur les seuls renseignements que fournit la sécrétion duodénale. Chez un malade dont la rate était manifestement augmentée de volume, nous nous sommes demandé si cette polycholie pigmentaire n'était pas dans une certaine mesure sous la dépendance d'un processus hémolytique. Le chiffre des pigments biliaires atteignait dans le duodénum 1 p. 1.300 et dans le sérum sanguin 1 p. 6.400, mais la résistance globulaire ne différait en rien de la résistance normale.

Recherche de l'hydrobilirubine

Sur les liquides duodénaux qui viennent d'être fraîchement prélevés, il n'est point rare de rencontrer des traces d'hydrobilirubine ou de chromogène. Au cours de nos recherches, la réaction s'est montrée positive quatre fois sur cinq dans l'hyperchlorhydrie, six fois sur treize dans les cirrhoses, deux fois sur dix-sept dans l'ictère catarrhal.

Il est vraisemblable que la bilirubine représente la source de la stercobiline intestinale que l'on rencontre dans les fèces décolorées des malades qui sont atteints d'un ictère par rétention, et nous ne croyons point, jusqu'à plus ample

informé, qu'il y ait lieu d'expliquer cette stercobiline par l'élimination intestinale de l'urobiline sanguine. Nous avons vu précédemment que le tubage nous avait toujours permis de déceler une quantité notable de bilirubine dans le duodénum des malades qui présentaient un ictère catarrhal. En cela, nos conclusions se trouvent en désaccord avec la thèse de M. Feinstein qui, sur l'instigation de M. Brulé, étaye précisément l'origine sanguine de la stercobiline sur ce fait que, dans l'ictère par rétention, le tubage duodénal ne lui a point permis de déceler la trace de pigments biliaires.

Les sels biliaires du liquide duodénal

Nous avons précédemment exposé la méthode stalagmométrique qui nous a permis de doser les sels biliaires dans le liquide duodénal (page 39). Il nous a paru intéressant de comparer entre elles les proportions respectives des sels et de la bilirubine et, sous le nom d'*indice biliaire*, nous avons étudié un rapport sels-pigments dont voici les variations :

A l'état normal. — Les chiffres moyens des sels biliaires sont de 6 à 8 grammes par litre ; l'indice biliaire oscille autour de 20.

Les Ictères par hyperhémolyse. — L'indice le plus fort que nous ayons noté nous a été fourni par un malade splénectomisé, qui avait jadis présenté un ictère chronique splénomégalique. La quantité de sels biliaires atteignait chez lui 25 à 30 grammes par litre ; comme le taux des

pigments était en moyenne de 1/1.000, la valeur de l'indice oscillait entre 25 et 30 ; le volume de la bile recueillie par drainage se montrait particulièrement abondant.

Le tubage duodénal est ainsi susceptible de mettre en évidence des polycholies quantitatives, portant aussi bien sur les sels biliaires que sur les pigments ; il établit par là même qu'il y a lieu de réserver une place en nosologie au groupe des *polycholies totales* en regard des polycholies dissociées.

Les Ictères catarrhaux. — L'étude des ictères catarrhaux, et nous faisons rentrer dans le même groupe certains ictères infectieux ou toxiques avec décoloration des matières, nous a permis de tirer deux déductions fort importantes que nous avons déjà mises en relief (voir page 40) :

1° *Elle a confirmé en tous points la grande loi de physiologie que Schiff a formulée jadis sur la circulation entéro-hépatique des sels biliaires ;*

2° *Elle nous a montré une fois de plus combien était sujette à réserves la conception des « rétentions biliaires dissociées », termes inexacts selon nous et qu'il serait préférable de remplacer par ceux de « biligénies dissociées ».*

Nous ne reviendrons pas sur ces deux notions qui sont exposées en détail dans le chapitre réservé aux sels biliaires en pathologie hépatique.

Les Cirrhoses veineuses. — Au cours des cirrhoses, les sels biliaires figurent dans le duodénum en des proportions relativement élevées, pour des malades dont le foie est dans bien des cas presque complètement atrophié ; nous avons d'ailleurs fait la même remarque en ce qui concerne les pig-

ments biliaires. Sans doute, il est des observations où le taux des sels biliaires est très inférieur à la normale, mais ici encore on peut se demander si ces faits ne sont pas explicables à la faveur du cycle entéro-hépatique de Schiff : tel de nos malades avait du subictère, c'est-à-dire une rétention biliaire incomplète ; tel autre présentait de l'ascite et de l'hypertension portale. Ce sont là autant d'obstacles qui peuvent interrompre partiellement le cycle entéro-hépatique et nous expliquer la raréfaction des sels biliaires dans le duodénum des cirrhotiques.

RECHERCHES SUR LA CHOLESTÉRINE

EN PATHOLOGIE HÉPATIQUE

Les observations que nous avons recueillies sur ce sujet permettent de discuter les trois questions suivantes :

La cholestérinémie des hépatiques ne fait-elle que traduire la rétention du foie ? (N° 79).

La plupart des auteurs qui ont abordé le problème de la cholestérinémie l'ont résolu en n'accordant à la glande hépatique qu'un simple rôle d'élimination sinon de destruction. Cette opinion ne saurait être exclusive :

Chez une malade atteinte de diabète consomptif que nous avons observée avec MM. Gilbert et Saint-Girons, la cholestérinémie atteignait la veille du coma terminal le chiffre particulièrement élevé de 4 gr. 68 p. 1000 (normalement 1 gr. 60 p. 1000) ; fait curieux, les téguments étaient le siège d'une véritable éruption de cholestérine affectant la forme d'un xanthome tubéreux disséminé : répartie à la périphérie des follicules pileux et dans la lumière des glandes sébacées, cette substance lipoïdique atteignait la proportion de 11 gr. 43 p. 1000 dans les nodules cutanés. Nous nous sommes demandé à ce propos si le foie bornait son rôle à fixer et à éliminer les lipoïdes, n'engen-

drant la cholestérinémie que lorsqu'il manquait à sa tâche d'organe excréteur et, pour répondre à cette question, nous avons prié M. Deval de pratiquer quelques dosages sur les pièces prélevées à l'autopsie de notre malade. En voici les résultats : le taux de la cholestérine ne dépassait pas 4 gr. 30 p. 1000 dans les surrénales (normalement 20 grammes p. 1000), mais, par contre, il atteignait 6 gr. 49 p. 1000 dans le foie (normalement 3 gr. 10), 4 gr. 63 dans la bile et 6 gr. 27 p. 1000 dans la rate (normalement 4 grammes). Réserves faites sur les causes d'erreur imputables à l'autolyse, on ne peut s'empêcher de souligner ce contraste.

S'il est vrai, comme le reconnaissent tous les physiologistes, que l'élaboration des acides glyco-taurocholiques se rattache par des liens étroits à la fonction glycogénique du foie, pourquoi n'observerait-on point des relations du même ordre entre la formation de la cholestérine et le diabète par hyperhépatie ? Du moment que l'on accorde au foie un rôle actif dans les synthèses de l'acide cholalique qui aboutissent à la constitution des sels biliaires, il n'est aucun motif pour refuser à cet organe de participer, le cas échéant, à la genèse de la cholestérine, cet autre groupement chimique où l'acide cholalique entre pour une très large part.

La cholestérinocholie de la lithiase biliaire est-elle nécessairement l'indice d'une insuffisance du foie ? (N° 91).

Suivant l'hypothèse de M. Grigaut, la précipitation de la cholestérine dans les voies biliaires s'effectuerait à la faveur d'une insuffisance du foie, qui laisserait filtrer en excès la cholestérine d'origine surrénale ou ovarienne, au lieu de la transformer en sels biliaires comme à l'état normal.

Il n'est pas douteux que la cholestérine figure en excès dans la bile vésiculaire de certains lithiasiques (Mac Nee, Grigaut). Mais en est-il nécessairement de même dans la bile cholédocienne ? Les quelques tubages duodénaux que nous avons pratiqués avec Henri Bénard ne nous l'ont point montré. Chez cinq lithiasiques, l'analyse de la bile recueillie par le tube d'Einhorn ne nous a révélé ni un déficit de glycotaurocholates, ni une quantité anormale de cholestérine. Les rapports respectifs de ces substances vis-à-vis des pigments étaient sensiblement les mêmes qu'à l'état physiologique.

Le cycle de la cholestérine et des sels biliaires à la suite de la splénectomie

(Nos 79, 85).

Au cours de ces dernières années, MM. Abelous et Soula ont montré que le sang veineux de la rate renfermait une plus forte proportion de cholestérine que son sang artériel. Cette notion donne un certain intérêt aux deux observations suivantes, qui ont trait l'une et l'autre à des malades splénectomisés. Nous les rapportons à titre documentaire.

Observation I. — Dix-huit mois après l'ablation d'une grosse rate, que M. Hartmann avait pratiquée en posant le diagnostic de splénomégalie primitive, nous avons vu progressivement apparaître tous les symptômes d'une cirrhose hépatique, tandis que se développait au niveau des paupières un xanthelasma des plus typiques, répondant à une cholestérinémie de 3 grammes p. 1000.

Observation II. — Les chiffres les plus forts de sels biliaires que nous ait révélés le tubage duodénal nous ont été fournis par un ma-

lade splénectomisé, qui avait jadis présenté tous les symptômes d'un ictère chronique splénomégalique avec fragilité globulaire. La quantité des sels atteignait chez lui 30 grammes par litre (normalement 6 à 8 grammes), alors que la bile duodénale était particulièrement abondante ; le taux de la cholestérine était d'autre part de 0 gr. 60. De prime abord, cette observation paraît en désaccord avec les données classiques qui nous apprennent qu'au cours des processus hémolytiques, seule la quantité des pigments est accrue, tandis que la quantité des sels biliaires est à peine modifiée. Toutefois, on ne peut oublier que le cas de ce malade est très particulier en raison de l'intervention chirurgicale qui a modifié l'évolution de son ictère chronique splénomégalique : c'est l'histoire d'un sujet qui a subi la splénectomie, et l'on sait, depuis les recherches d'Abelous et Soula, que la rate ne reste pas étrangère au métabolisme de la cholestérine. Son ablation n'est-elle point susceptible de modifier également le cycle des sels biliaires dont on connaît la parenté avec la cholestérine par l'intermédiaire du noyau cholalique ? L'observation de notre splénectomisé pose le problème, tout en démontrant l'existence des ictères par polycholie totale.

L'AZOTÉMIE

DANS LES ICTÈRES PAR HYPERHÉMOLYSE

Les observations qui figurent à la base de ce travail (nº 70) ont été recueillies dans différents états hémolytiques : le paludisme, dont la forme la plus sévère, *la fièvre bilieuse hémoglobinurique*, nous a donné une azotémie de 6 gr. 45 p. 1000, *certaines anémies ictérigènes*, *l'ictère chronique splénomégalique* avec fragilité globulaire.

Au cours de ces syndromes, l'élévation de l'urée sanguine se présente à des degrés variables et avec une évolution plus ou moins transitoire ; elle reste habituellement sans expression clinique, mais elle n'en est pas moins intéressante en raison des nombreux problèmes de physiologie pathologique que soulève son interprétation.

Tous ces faits relèvent d'une *pathogénie complexe*, qui varie nécessairement suivant les cas particuliers. Cependant, les nombreuses hypothèses que l'on peut formuler se ramènent à deux qui ne sont d'ailleurs pas exclusives : s'agit-il d'une azotémie par rétention, ou est-on en présence d'une uréogénie exagérée ? Dans cette dernière éventualité, bien des facteurs peuvent être mis en cause : le rôle de la

fièvre et des combustions organiques chez les paludéens, l'amaigrissement rapide ou progressif, sans doute aussi le processus hémolytique lui-même. Pour vérifier le bien-fondé de cette dernière hypothèse, nous avons pratiqué avec Henri Bénard toute une série d'expériences : injections d'hémoglobine et de toluylène-diamine chez le chien, circulations hépatiques artificielles d'hémoglobine, qui nous ont permis de développer les conclusions suivantes : « *La destruction globulaire n'est pas seulement la source d'une biligénie exagérée, elle est encore le point de départ d'une uréogénie et, dans l'évolution de ces deux phénomènes, le rôle de la glande hépatique se révèle prépondérant.* »

RECHERCHES SUR LES ICTÈRES TOXIQUES

ET SUR LES ICTÈRES INFECTIEUX

Nous ne reprendrons pas dans ce chapitre l'étude des ictères toxiques *de la toluylène-diamine*, du *chloroforme* et du *phosphore*, que nous avons exposée par ailleurs (voir pages 24 et 32). Nous rappellerons simplement nos recherches sur les ictères des arsénobenzols, les ictères picriqués, l'ictère catarrhal infectieux épidémique.

L'ictère des arsénobenzols
(Nos 68 et 82).

Cette étude, qui repose sur une dizaine d'observations recueillies avec M. Alfred Coury, a paru en décembre 1919, au moment même où MM. Sicard et Milian discutaient devant la Société médicale des hôpitaux les arguments de la théorie toxique et de la théorie spécifique.

Après avoir relaté un cas fort curieux de crise nitritoïde qui a été suivie d'ictère grave, nous comparons période par période la fréquence des ictères du salvarsan à celle des ictères de la syphilis, du temps où l'on ne faisait pas encore usage des sels arsenicaux.

Cette distinction nous paraît essentielle au double point de vue de la pathogénie et de la conduite thérapeutique qu'il convient d'adopter en présence d'un ictère arséno-spécifique.

S'agit-il d'un malade en période secondaire ? On se rappellera qu'à cette date la fréquence des ictères de la syphilis a été de tout temps reconnue sans conteste, bien avant que l'on fasse usage des sels arsenicaux, et l'on jugera prudent de ne pas laisser trop longtemps sans piqûres un sujet dont les plaques muqueuses et la roséole sont souvent en pleine éclosion.

S'agit-il au contraire d'une syphilis de date ancienne ? On se souviendra que chez les sujets non traités l'ictère apparaît comme un accident relativement rare à une phase avancée de la syphilis ; or, il n'est pas douteux que, depuis l'usage des dérivés du salvarsan, les ictères ont notablement augmenté de fréquence à la période tertiaire. Nous pensons volontiers que tout ictère post-arsénobenzolique, survenant après quinze ou vingt ans de syphilis, sans augmentation appréciable de la rate et du foie, a les plus grandes chances d'être un simple ictère toxique.

Il n'y a point d'urgence à le traiter, d'autant qu'à cette période des tares rénales ou artérielles peuvent contre-indiquer une cure mercurielle intensive. Bien entendu, il est des exceptions à cette règle ; nous en avons nous-même publié depuis lors un exemple ; il faut savoir modifier sa thérapeutique sans être de parti pris l'esclave d'une théorie et se rappeler que, parmi les meilleurs symptômes permettant de trancher entre l'ictère toxique et l'ictère syphilitique, l'augmentation du volume de la rate constitue un élément précieux.

Le sérum sanguin dans les ictères picriqués (Nº 66).

Dans vingt cas d'ictères picriqués, observés à l'Hôtel-Dieu en 1915, nous avons recherché systématiquement les pigments biliaires que pouvait renfermer le sérum sanguin, au moyen de la réaction de Hayem ou réaction de l'anneau bleu. Bien que le sérum de ces malades évoquât par l'intensité de sa coloration la teinte cholémique que l'on note dans les ictères par rétention les plus accusés, nous avons été fort surpris de n'y constater qu'une quantité de bilirubine des plus minimes, sensiblement voisine de celle que l'on rencontre à l'état physiologique. La réaction préconisée par Le Mithouard nous fournit la raison de cette discordance, en révélant dans les urines de nos ictériques la présence de l'acide picrique et de ses dérivés. *Il nous a paru intéressant d'appliquer cette réaction au sérum sanguin et d'obtenir ainsi, par une* technique très simple, *la contre-partie de la méthode que nous avions employée pour rechercher les pigments biliaires.*

Ces données cliniques méritent d'être retenues lorsqu'on envisage la *physiologie pathologique des ictères picriqués.* Nous les avons vérifiées expérimentalement en faisant ingérer à des chiens des doses variables d'acide picrique. Une quinzaine de prises de sang effectuées sur nos animaux au nombre de cinq nous ont permis de recueillir des sérums jaune clair ou jaune orange, dans lesquels la réaction des pigments biliaires s'est montrée franchement négative. Parallèlement nous avons noté l'absence d'hémolysines et

reconnu que la résistance des globules rouges n'était pas modifiée.

En nous appuyant sur cet ensemble de faits, nous avons cru pouvoir conclure : l'*ictère que provoque l'ingestion d'acide picrique ne saurait être comparé aux ictères toxiques du phosphore et du chloroforme. Cette jaunisse sans cholémie est un pseudo-ictère.*

Une épidémie familiale d'ictère catarrhal (N° 69).

La spirochétose ictérigène et les microbes de la série éberthienne n'épuisent pas à eux seuls l'étiologie des ictères infectieux primitifs. Le groupe des *infections ictérigènes d'origine inconnue* est encore des plus vastes. Son existence est prouvée par les observations d'épidémies familiales d'ictère, où l'on pratique vainement toutes les recherches bactériologiques : l'inoculation du sang et des urines au cobaye, la séro-agglutination de Pettit en vue de découvrir l'agent de la spirochétose, l'hémoculture, le sérodiagnostic, afin de mettre en évidence la série des germes du groupe coli-eberth. Ces différentes épreuves furent totalement négatives chez les trois jeunes sœurs que nous avons étudiées avec J. Dumont et qui présentèrent à quinze jours d'intervalle le même ictère catarrhal infectieux. Plus récemment, MM. Armand-Delille et Lesné ont publié des cas très analogues, en relatant des épidémies familiales et scolaires survenues dans la région parisienne.

L'hépatite parenchymateuse nodulaire de la syphilis (N° 27).

La syphilis peut réaliser une hépatite parenchymateuse nodulaire, absolument identique à celle que Kelsch et Kiener ont étudiée dans le foie paludéen, Hanot et Gilbert, Sabourin dans le foie tuberculeux. Nous en avons fourni l'un des premiers exemples avec MM. Carnot et Brin.

Dans notre observation, l'hypertrophie de certains trabécules imbriqués faisait contraste avec l'atrophie de la glande, dont le poids était inférieur à 1.200 grammes. Il s'agissait ainsi d'une forme un peu particulière de la *cirrhose de Laënnec d'origine syphilitique.* Les faits de cet ordre ont pris, dans ces dernières années, un nouvel intérêt avec les recherches sérologiques que MM. Letulle et Bergeron ont poursuivies sur l'étiologie des cirrhoses veineuses.

DEUXIÈME PARTIE

PUBLICATIONS DIVERSES

Maladies du tube digestif.

Maladies du sang.

(1) Cette pagination se rapporte à notre exposé de titres de 1913.

Maladies du système nerveux.

Divers.

TABLE DES MATIÈRES

ORLÉANS, IMP. H. TESSIER